

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-124335

(43) 公開日 平成11年(1999) 5月11日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 33/38

31/425

31/47

識別記号

A D U

A G A

F I

A 6 1 K 33/38

31/425

31/47

A D U

A G A

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号

特願平9-285427

(22) 出願日

平成9年(1997)10月17日

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 根守 良一

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真

フイルム株式会社足柄研究所内

(72) 発明者 浜岡 勲

東京都港区西麻布2丁目26番30号 富士写

真フイルム株式会社東京本社内

(72) 発明者 西垣 純爾

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真

フイルム株式会社足柄研究所内

(74) 代理人 弁理士 今村 正純 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍剤

(57) 【要約】

【課題】 抗腫瘍作用を有する医薬を提供する。

【解決手段】 コロイド銀を有効成分として含む抗腫瘍剤；シアニン色素類及びロダシアニン色素類などの抗腫瘍性化合物を有効成分として含む抗腫瘍剤の作用増強剤であって、コロイド銀を有効成分として含むことを特徴とする作用増強剤；並びに、コロイド銀とシアニン色素類及びロダシアニン色素類などの抗腫瘍性化合物とを含む抗腫瘍性組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 コロイド銀を有効成分として含む抗腫瘍剤。

【請求項2】 コロイド銀の直径が1 nm ~ 500 nm の範囲であることを特徴とする請求項1に記載の抗腫瘍剤。

【請求項3】 抗腫瘍性化合物を有効成分として含む抗腫瘍剤の作用増強剤であって、コロイド銀を有効成分として含むことを特徴とする作用増強剤。

【請求項4】 抗腫瘍性化合物が中性条件において正電荷を有する化合物である請求項3に記載の作用増強剤。

【請求項5】 抗腫瘍性化合物がシアニン色素類及びロダシアニン色素類からなる群から選ばれる化合物である請求項3又は4に記載の作用増強剤。

【請求項6】 コロイド銀と抗腫瘍性化合物とを含む抗腫瘍性組成物。

【請求項7】 抗腫瘍性化合物が中性条件において正電荷を有する化合物である請求項6に記載の抗腫瘍性組成物。

【請求項8】 抗腫瘍性化合物がシアニン色素類及びロダシアニン色素類からなる群から選ばれる化合物である請求項6又は7に記載の抗腫瘍性組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、コロイド銀を有効成分として含む抗腫瘍剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】多様な腫瘍に対して従来様々な化学療法剤が研究開発されてきた(癌化学療法、current review, 1993-1994, 鶴尾隆、西條長宏編集、p.88-102 (中外医学社)などを参照)。しかしながら、従来開発された多くの抗腫瘍剤は、重篤な副作用や薬剤耐性の発現などの問題を有しており、いまだ満足すべきレベルには至っていない。このため、高い治療効果を達成できるとともに、副作用や薬剤耐性発現などの問題を回避した抗腫瘍剤の開発が望まれている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】本発明の課題は、腫瘍の治療に有効な医薬を提供することである。本発明者等は上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、コロイド銀が優れた抗腫瘍活性を有しており抗腫瘍剤として有用であること、並びに、コロイド銀を他の抗腫瘍剤の有効成分と組み合わせることにより、さらに優れた抗腫瘍活性を有する抗腫瘍性組成物を提供できることを見出した。従来、コロイド銀は、例えば写真感光材料分野においてカラーネガフィルムの黄色あるいは黒色フィルター層の材料として広く用いられているが、この物質が生体内で優れた抗腫瘍効果を示すことは本発明者らにより初めて見出されたものであり、従来全く報告がない。本発明はこれらの知見を

基にして完成されたものである。

【0004】すなわち本発明は、コロイド銀を有効成分として含む抗腫瘍剤を提供するものである。この発明の好ましい態様によれば、コロイド銀の直径が1 nm ~ 500 nm の範囲であることを特徴とする抗腫瘍剤が提供される。これらの抗腫瘍剤は、腫瘍の治療のために用いられる他の抗腫瘍剤、好ましくは中性条件において正電荷を有する抗腫瘍性化合物(例えば、シアニン色素類及びロダシアニン色素類からなる群から選ばれる抗腫瘍性化合物)を有効成分として含む抗腫瘍剤との併用において使用されると顕著な抗腫瘍効果が達成される。従って、本発明により、抗腫瘍性化合物を有効成分として含む抗腫瘍剤の作用増強剤であって、コロイド銀を有効成分として含む作用増強剤が提供される。

【0005】別の観点からは、本発明によりコロイド銀と抗腫瘍性化合物とを含む抗腫瘍性組成物が提供される。この発明の好ましい態様によれば、抗腫瘍性化合物が中性条件において正電荷を有する化合物である抗腫瘍性組成物；並びに、抗腫瘍性化合物がシアニン色素類及びロダシアニン色素類からなる群から選ばれる化合物である抗腫瘍性組成物が提供される。

【0006】さらに別の観点からは、腫瘍の治療方法であって、コロイド銀を有効成分として含む抗腫瘍剤、又はコロイド銀と抗腫瘍性化合物とを含む抗腫瘍性組成物の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；並びに、腫瘍の治療方法であって、抗腫瘍性化合物を有効成分として含む抗腫瘍剤の有効量と、コロイド銀を有効成分として含む上記の作用増強剤の有効量とをヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。また、上記抗腫瘍剤、上記抗腫瘍性組成物、又は上記作用増強剤の製造のためのコロイド銀の使用が本発明により提供される。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の抗腫瘍剤はコロイド銀を有効成分として含むことを特徴としている。有効成分であるコロイド銀は、例えば、写真感光材料分野においてはカラーネガフィルムの黄色あるいは黒色フィルター層の材料として広く用いられているので容易に入手可能である。

【0008】コロイド銀の製造方法は特に限定されないが、例えば、米国特許第2,688,601号明細書に開示されたゼラチン溶液中で可溶性銀塩をハイドロキノンによって還元する方法；ドイツ特許第1,096,193号明細書に記載されている難溶性銀塩をヒドラジンによって還元する方法；米国特許第2,921,914号明細書に記載されているようにタンニン酸により銀に還元する方法；特開平5-134358号公報に記載されているように無電解メッキによって銀粒子を形成する方法などを用いることができる。また、Wiley & Sons, New York, 1993年発行、weise

r著のColloidal Elementsに記載されたCarey, Leのデキストリン還元法による黄色コロイド銀の調製方法を用いてもよい。

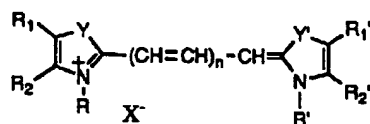
【0009】これらの製造方法においては分散剤としてゼラチンが汎用されているが、本発明の医薬に含まれるコロイド銀を製造するための分散剤はゼラチンに限定されることなく、例えば、アルブミン、グロブリン、カゼイン等の蛋白質を用いてもよい。本発明の医薬に含まれるコロイド銀の直径は特に限定されないが、1 nmから500 nmの範囲、好ましくは5 nmから50 nmの範囲である。コロイド銀の直径は電子顕微鏡による観察やX線回折法などにより容易に測定することができる。

【0010】コロイド銀はそれ自体でも優れた抗腫瘍活性を有するが、抗腫瘍性化合物を有効成分として含む他の抗腫瘍剤と本発明の抗腫瘍剤とを併用することにより、さらに優れた抗腫瘍効果が達成される。また、本発明により提供されるコロイド銀と抗腫瘍性化合物とを含む抗腫瘍性組成物によっても、極めて優れた抗腫瘍効果が達成される。なお、本明細書において用いられる「抗腫瘍」またはその類義語は、悪性腫瘍の組織又は細胞に対して選択的な増殖抑制作用又は傷害作用などを発揮でき、腫瘍組織又は細胞の縮小や排除を達成できる作用を含めて、最も広義に解釈しなければならない。

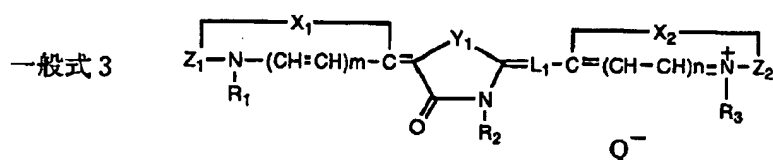
【0011】コロイド銀を含む本発明の抗腫瘍剤と併用可能な抗腫瘍性化合物、又はコロイド銀と抗腫瘍性化合物とを含む本発明の抗腫瘍性組成物に配合可能な抗腫瘍性化合物は特に限定されないが、好ましくは、正電荷を持つ抗腫瘍性化合物を用いることができる。正電荷を持つ抗腫瘍性化合物の中で特に好ましい化合物としては、例えば、ドキソルビシン、シアニン色素類、ロダシアニン色素類などを挙げることができる。

【0012】シアニン色素としては、例えば、特開昭55-69513号公報に開示されている次の一般式(1)：

【化1】



一般式 3

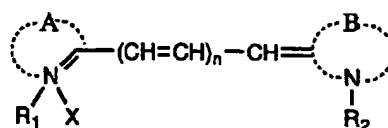


ここで、 X_1 及び X_2 はそれぞれ独立にO、S、 $-CH=CH-$ 、 $-C(R_4)(R_5)-$ 、又は $-N(R_6)-$ を表し； Y_1 はO、S、Se、又は $-N(R_7)-$ を表す。 R_1 及び R_3 はそれぞれ独立に炭素数1から15個のアルキル基を表す。 R_2 は炭素数1から15個のアルキル

(式中、YおよびY' はそれぞれ独立にS、O、又はジメチルメチレン基 $[-C(CH_3)_2-]$ を示し；RおよびR' はそれぞれ独立にアルキル基またはアルケニル基を示し； X^- は陰イオンを示し；nは0または1ないし4の整数を示し； R_1 、 R_2 、 R_1' 、および R_2' はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を示し； R_1 と R_2 および R_1' および R_2' はそれぞれ隣接する炭素鎖とともにベンゼン環またはナフタレン環を形成していてもよい)の化合物を用いることができる。

【0013】また、シアニン色素としては、例えば、特開昭54-157839号公報に開示されている次の一般式(2)：

【化2】



(式中、左のAを含む環および右のBを含む環はベンゾチアゾール、ベンゾセレーナゾール、ベンゾオキサゾール、ナフトチアゾール、およびキノリンからなる群により選ばれた含窒素複素環であり、それらの環は1又は2個以上の置換基を有してもよく； R_1 および R_2 はそれぞれ独立に四級化剤のうちアニオンを除いた残基であり；Xは四級化剤のうちのアニオンであり；nは0または正の整数であり；メチン鎖はメソ位に置換基を有していてもよい)で表される化合物を用いることができる。

【0014】また、ロダシアニン色素としては、例えば、米国特許第5,360,803号明細書に開示されている次の一般式(3)の化合物を用いることができる。

【化3】

基、炭素数6から20個のアリール基、又はイミダゾール環、チアゾール環、ピロール環、ピラゾール環、フラン環、チオフェン環、ピペリジン環、モルフォリン環、ピペラジン環、ピラジン環、ピリジン環、及びピリミジン環からなる群から選ばれるヘテロ環を表す。

【0015】 Z_1 は、 $-N(R_1)-(CH=CH)_n-C-X_1$ と共に、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、ナフトチアゾール環、オキサゾール環、ベンゾオキサゾール環、ナフトオキサゾール環、セレナゾール環、ベンゾセレナゾール環、チアゾリン環、2-ピリジン環、4-ピリジン環、2-キノリン環、4-キノリン環、1-イソキノリン環、3,3-アルキルインドレニン環、イミダゾール環、ベンズイミダゾール環、又はナフトイミダゾール環のいずれかを表す。

【0016】 Z_2 は、 $-X_2-C=(CH-CH)_n=N^+-R_3$ と共に、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、ナフトチアゾール環、オキサゾール環、ベンゾオキサゾール環、ナフトオキサゾール環、セレナゾール環、ベンゾセレナゾール環、チアゾリン環、2-ピリジン環、4-ピリジン環、2-キノリン環、4-キノリン

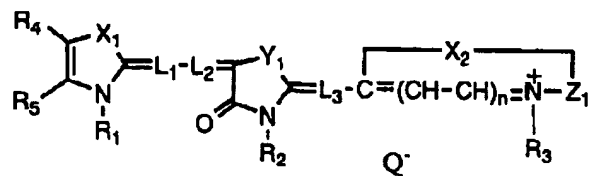
環、1-イソキノリン環、3,3-アルキルインドレニン環、イミダゾール環、ベンズイミダゾール環、又はナフトイミダゾール環のいずれかを表す。

【0017】 L_1 はメチン基を表すかあるいは、あるいは L_1 と R_3 とがピロール、テトラヒドロピリジン、又はオキサゾール等の環を形成していてもよい。 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立に炭素数1から15のアルキル基を表す。 R_6 及び R_7 はそれぞれ独立に炭素数1から15のアルキル基、又は炭素数6から20のアリール基を表す。 Q は薬理的に許容されるアニオンを表す。 m と n はそれぞれ独立に0あるいは1を表す。

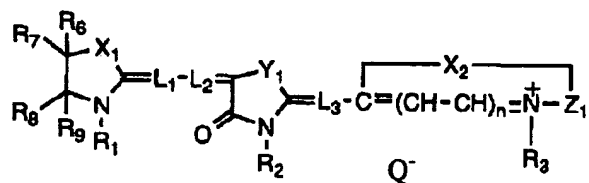
【0018】また、ロダシニン色素として、特開平5-117148号公報に開示されている次の一般式(4)～(9)の化合物を用いることができる。

【化4】

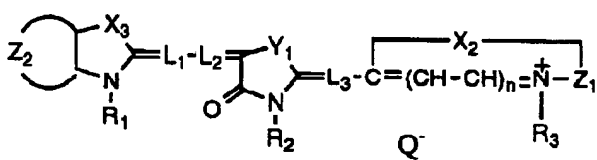
一般式 4



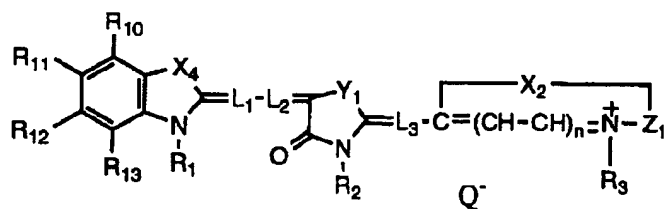
一般式 5



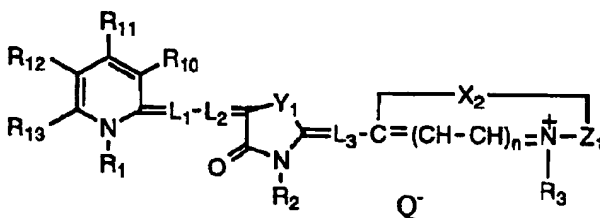
一般式 6



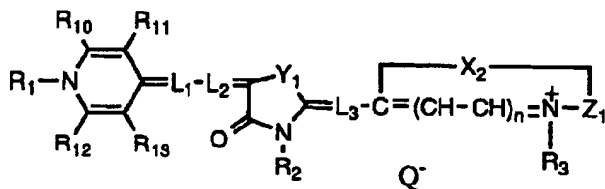
一般式 7



一般式 8



一般式 9



【0019】ここで、 X_1 はO、S、Se、または-N R_{14} -であり； X_2 はO、S、Se、-NR $_{15}$ -, -C $R_{16}R_{17}$ -, または-CH=CH-であり； X_3 はO、S、またはSeであり； X_4 は-NR $_{19}$ -, または-C $R_{20}R_{21}$ -であり； Y_1 はO、S、Se、または-NR $_{18}$ -であり； Z_1 は置換基を有してもよくまた他の環と縮合を形成してもよい飽和または不飽和の5員または6員を形成するのに必要な原子群を表し； Z_2 は置換基を

有してもよいナフタレン環、アントラセン環またはフェナントレン環を形成するのに必要な原子群であり；

R_1 、 R_3 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{19} はそれぞれ独立に無置換または置換アルキル基を表し； R_2 および R_{18} はそれぞれ独立に無置換若しくは置換アルキル基、無置換若しくは置換アリール基、又は無置換若しくは置換されたヘテロ環を表す。

【0020】 L_1 、 L_2 、及び L_3 はそれぞれ独立に無

置換又は置換メチン基を表し、置換メチン基である場合には L_1 と R_1 及び/又は L_3 と R_3 が結合して飽和または不飽和の5員または6員環を形成してもよく; R_4 及び R_5 はそれぞれ独立に水素原子、無置換若しくは置換アルキル基、又は無置換若しくは置換アリール基を表し; R_6 、 R_7 、 R_8 、及び R_9 はそれぞれ独立に水素原子、無置換若しくは置換アルキル基、又は無置換若しくは置換アリール基を表すか、あるいは R_6 、 R_7 、 R_8 、及び R_9 からなる群から選ばれる2つの基が結合して飽和または不飽和の5員または6員環を形成してもよい。

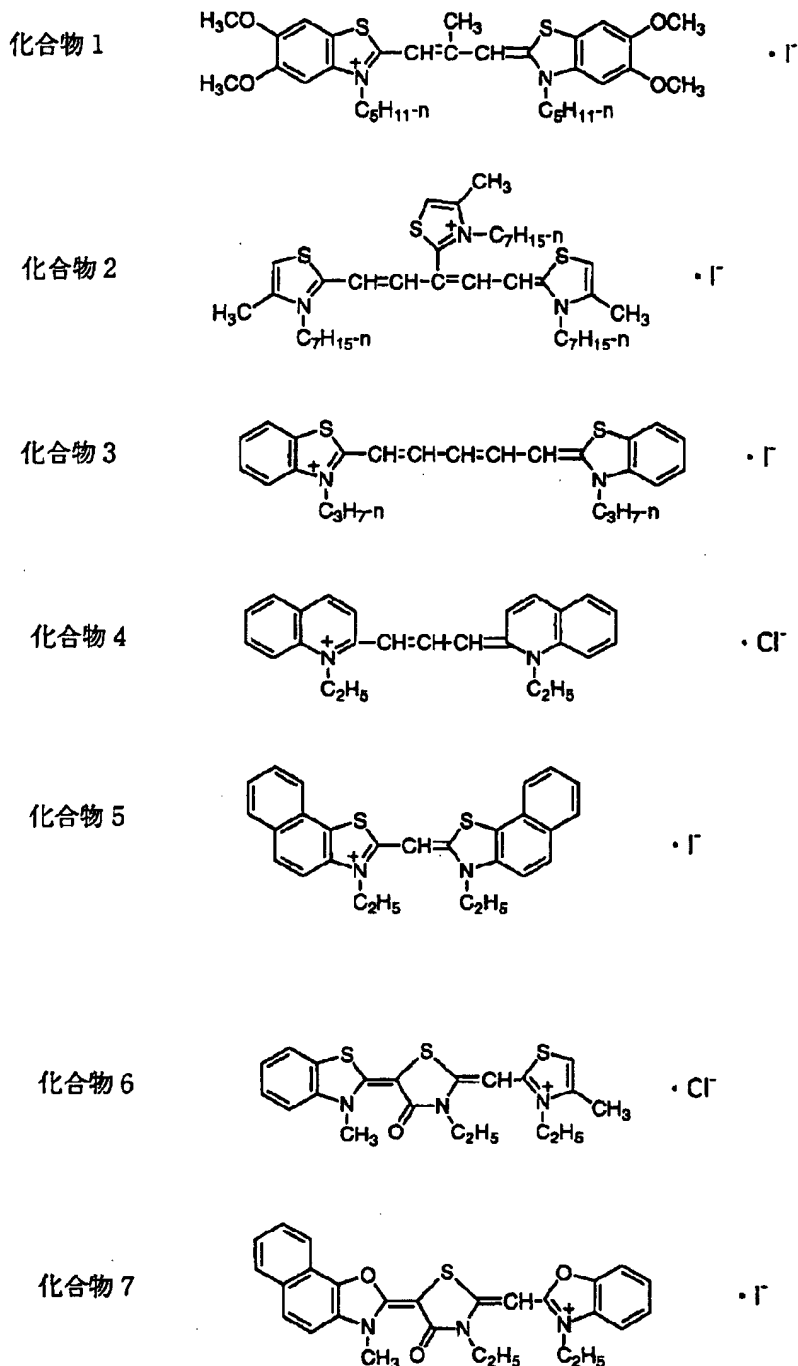
【0021】 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} はそれぞれ独立に水素原子、無置換若しくは置換アルキル基、無置換若しくは置換アリール基、無置換若しくは置換アルコキシ基、無置換若しくは置換アリールオキシ基、無置換若しくは置換アシル基、無置換若しくは置換アルコキシカルボニル基、トリフルオロメチル基、無置換若しくは置換ベンゾイル基、無置換若しくは置換ウレイド基、無置換若しくは置換アミノ基、無置換若しくは置換アミド基、無置換若しくは置換スルファミド基、無置換若しくは置換カルバミル基、無置換若しくは置換スルファモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、又

はカルボキシル基を表すか、あるいは R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} の隣接した2つの基が結合して飽和または不飽和の5員または6員環を形成してもよく、該環は置換基を有していても他の環と縮合環を形成していてもよく; R_{16} 、 R_{17} 、 R_{20} 、および R_{21} はそれぞれ独立に無置換又は置換アルキル基を表し; Q^- は薬学的に許容できるアニオンを表し; n は0または1を表す。

【0022】上記に説明した特開昭54-157839号公報及び特開昭55-69513号公報に開示されている上記一般式のシアニン色素、並びに米国特許第5,360,803号明細書及び特開平5-117148号公報に開示されているロダシアニン色素の具体例についてはそれぞれの刊行物に詳細に説明されているが、それらの刊行物に開示された具体的化合物や具体的に例示された置換基の組み合わせからなる化合物は、いずれも抗腫瘍性化合物として本発明の医薬に配合可能である。

【0023】特に好ましい抗腫瘍性化合物としては以下の化合物1ないし7を用いることができるが、本発明の医薬に配合可能な抗腫瘍性化合物は下記の化合物に限定されることはない。

【化5】



【0024】コロイド銀と抗腫瘍性化合物を含む抗腫瘍性組成物におけるコロイド銀と抗腫瘍性化合物との配合比は特に限定されないが、例えば、抗腫瘍化合物／コロイド銀の重量比が 0.5～500 の範囲であることが好ましく、10～50 の範囲であることがより好ましい。コロイド銀と抗腫瘍性化合物を含む抗腫瘍性組成物を製造する方法は特に限定されないが、例えば、混合すべき抗腫瘍性化合物を適当な溶媒（水、生理食塩水、アルコールなど）に溶解してコロイド銀に添加し、40℃から70℃の間

の適当な温度で攪拌した後、さらに必要に応じてアルコール等を減圧で留去して超音波照射により再分散する方法が好適である。なお、コロイド銀と抗腫瘍性化合物を含む本発明の抗腫瘍性組成物には、1種または2種以上の抗腫瘍性化合物を配合することができる。

【0025】抗腫瘍性化合物、好ましくは正電荷を持つ抗腫瘍性化合物が1若しくは2個以上の不斉炭素、及び／又は1若しくは2個以上の二重結合などに基づく異性体として存在可能な場合には、立体化学的に純粋な形態

の任意の異性体（光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体など）や、任意の異性体の混合物又はラセミ体などを用いることができる。また、抗腫瘍性化合物が塩の形態で存在可能な場合には、本発明の抗腫瘍性組成物に薬理的に許容される塩の形態の物質を配合してもよい。さらに、遊離形態又は塩の形態の抗腫瘍性化合物の水和物又は溶媒和物を本発明の抗腫瘍性組成物に配合してもよい。

【0026】薬理的に許容される塩には酸付加塩、塩基付加塩、及びアミノ酸付加塩が含まれる。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、しょう酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、メチルアミン塩、トリエチルアミン塩などのアミン塩を用いることができる。アミノ酸付加塩としては、例えば、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩を用いることができる。

【0027】コロイド銀を有効成分として含む本発明の抗腫瘍剤、又はコロイド銀と抗腫瘍性化合物とを含む抗腫瘍性組成物は経口的または非経口的に投与することができ、通常の医薬組成物の形態、例えば、錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、懸濁剤などの経口投与用製剤；又は、坐剤、注射剤、点滴剤、吸入剤、クリーム剤、軟膏剤などの非経口投与用製剤として提供される。これらの医薬組成物の製造には、当業界で汎用の各種製剤用添加物を用いることができる。例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができるが、これらは製剤の形態に応じて当業者に適宜選択可能である。

【0028】本発明の抗腫瘍剤又は抗腫瘍性組成物は各種の悪性腫瘍に適用可能であり、適用疾患は特に限定されないが、例えば、胃癌、食道癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、肝癌、腎臓癌、膵臓癌、脳腫瘍、皮膚癌、舌癌、乳癌、子宮癌、前立腺癌などの固形癌、白血病、悪性リンパ腫などの非固形癌に適用することができる。原発癌のほか、転移癌又は再発癌に対しても適用可能である。本発明の抗腫瘍剤又は抗腫瘍性組成物の投与量は、投与経路、患者の年齢及び体重、並びに腫瘍の種類や悪性度、及び転移又は再発の有無などにより適宜増減すべきであるが、一般的には、成人一日あたりコロイド銀量として0.1~1,000 mg/kg程度である。本発明の抗腫瘍剤を他の抗腫瘍剤と併用する場合の投与量も上記と同様である。

【0029】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例1：コロイド銀を含む抗腫瘍剤（注射剤）の製造
pHを11.0に調整したデキストリンを18g含む水溶液700mLに硝酸銀17gを含む水溶液を添加し、ゼラチンを添加して30℃で公知のプロキュレーション法により水洗し、さらにゼラチンを加えて60℃に加熱することによりコロイド銀を調製した。コロイド銀の平均粒径は10nmであった。得られたコロイド銀を生理食塩水にて銀濃度が2mg/mLになるように希釈し、通常の滅菌操作を行って注射剤の形態の抗腫瘍剤を製造した。

【0030】例2：コロイド銀とシアニン色素を含む抗腫瘍性組成物（注射剤）の製造

特に好ましい抗腫瘍性化合物として上記に示した化合物1（100mg）をエタノール10mLに溶解し、その溶液を例1で得たコロイド銀（銀量として20mg）に加えて60℃で1時間攪拌した。エタノールを減圧で除去し、水10mLを加え浴型超音波照射装置を用いて再分散した後、通常の滅菌操作を行って注射剤の形態の抗腫瘍性組成物を製造した。

【0031】例3：生体内腫瘍の増殖抑制

生体内腫瘍の増殖抑制を結腸癌細胞を用いて評価した。腫瘍としてヒト結腸癌株LS174Tの切片をbalb/c-nu/nuマウスの右側腋腹部に皮下接種した。例1で得た抗腫瘍剤又は例2で得た抗腫瘍性組成物をそれぞれ腫瘍接種後の7日目から5日間（1日おきに3回の注射）、1回あたり銀量として20mg/kgを腫瘍周辺皮下に投与した。2方向の腫瘍の大きさをキャリパーで測定し、腫瘍容積を定量した。腫瘍容積は次式により計算した。また、化合物1（100mg）をエタノール0.1mLに浴型超音波照射装置を用いて溶解し、水10mL中に滴下した後、浴型超音波照射装置を用いて1時間超音波を照射して分散させたものを陽性対照として投与した。

【0032】

【数1】腫瘍容積＝（長径）×（短径）²÷2

T/C＝（処理マウスの腫瘍容積／対象マウスの腫瘍容積）×100

【0033】最終注射後7日の腫瘍容積を表1に示す。コロイド銀は単独（例1）又は抗腫瘍活性を持つ化合物1との組合せ（例2）において明らかな腫瘍増殖抑制効果を有していた。

【0034】

【表1】

試験群	腫瘍容積（mm ³ ）	T/C(%)
対象（無投与）	1831	(100)

例1の抗腫瘍剤	1566	86
化合物1投与群	1176	64
例2の抗腫瘍性組成物	630	34

しており、制癌剤の有効成分として有用である。また、コロイド銀を抗腫瘍性化合物を有効成分として含む抗腫瘍剤とともに患者に投与することにより、あるいはコロイド銀と抗腫瘍剤とを含む抗腫瘍性組成物を患者に投与することにより、優れた抗腫瘍効果が達成される。

【0035】

【発明の効果】コロイド銀はそれ自体で抗腫瘍活性を有

フロントページの続き

(72)発明者 池永 ひとみ
神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真
フィルム株式会社足柄研究所内
(72)発明者 穴戸 忠夫
神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真
フィルム株式会社足柄研究所内

(72)発明者 田村 裕
神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真
フィルム株式会社足柄研究所内
(72)発明者 立川 哲彦
東京都品川区荏原2-17-9-105
(72)発明者 長谷川 郁夫
東京都新宿区舟町2
(72)発明者 長谷川 絃司
東京都新宿区舟町2